

IMPROVING METHOD FOR ABSORBABILITY OF SLIGHTLY SOLUBLE DRUG

Publication number: JP57026615 (A)

Also published as:

Publication date: 1982-02-12

JP1006174 (B)

Inventor(s): KIKAZAWA KAZUO; MARUYAMA KOUICHI; WATANABE KAZUO; TANAKA JIYUN; KOYAMA OSAMU +

JP1586708 (C)

Applicant(s): GRELAN PHARMACEUTICAL CO +

Classification:

- **international:** A61K47/42; A61K9/14; A61K47/00; A61K47/42; A61K9/14;
A61K47/00; (IPC1-7): A61K9/14; A61K47/00

- **European:**

Application number: JP19800099797 19800723

Priority number(s): JP19800099797 19800723

Abstract of JP 57026615 (A)

PURPOSE: To increase the dissolution rate of a slightly soluble drug and improve the absorption and the bioavailability, by adding a soluble protein to the slightly soluble drug, and pulverizing the protein and the drug simultaneously. CONSTITUTION: A soluble protein is added to a slightly soluble drug, e.g. phenytoin, sulfisoxazole or phenacetin, and both are pulverized simultaneously. Gelatin, lysozyme or albumin may be preferred as the protein. A hydrophilic high polymer, e.g. polyvinylpyrrolidone or methyl cellulose, is added and pulverized simultaneously to further improve the dissolution rate of the drug. The resultant pulverized substance is then formulated into a powder, granule, tablet or suppository and used. The dissolution rate of the drug is remarkably improved compared with that of the individual drug, and improved drug effect can be produced even in a small amount of the drug.

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

⑨ 日本国特許庁 (JP) ⑩ 特許出願公開
⑪ 公開特許公報 (A) 昭57-26615

⑫ Int. Cl.³
 A 61 K 9/14
 // A 61 K 47/00

識別記号 庁内整理番号
 7057-4C
 7057-4C

⑬ 公開 昭和57年(1982)2月12日
 発明の数 2
 審査請求 未請求

(全 9 頁)

⑭ 難溶性薬物の吸収性改善方法
 ⑮ 特 願 昭55-99797
 ⑯ 出 願 昭55(1980)7月23日
 ⑰ 発 明 者 気賀沢和雄
 東京都世田谷区野沢4-15-7
 -701
 ⑱ 発 明 者 丸山孝一
 町田市鶴川5-6-2-6-50
 3

⑲ 発 明 者 渡部一夫
 川崎市幸区戸手2-3-2
 ⑳ 発 明 者 田中尚
 多摩市落合4-2-3-403
 ㉑ 発 明 者 小山修
 多摩市落合3-2-11-407
 ㉒ 出 願 人 グレラン製薬株式会社
 東京都世田谷区野沢三丁目3番
 9号
 ㉓ 代 理 人 弁理士 草間久

明 講 書

1. 発明の名称

難溶性薬物の吸収性改善方法

2. 特許請求の範囲

- (i) 難溶性薬物に可溶性蛋白質を添加して共粉砕することを特徴とする医薬品の処理方法。
- (ii) 可溶性蛋白質がゼラチンである特許請求の範囲第1項に記載の医薬品の処理方法。
- (iii) 可溶性蛋白質がリゾチームである特許請求の範囲第1項に記載の医薬品の処理方法。
- (iv) 可溶性蛋白質がアルブミンである特許請求の範囲第1項に記載の医薬品の処理方法。
- (v) 難溶性薬物に可溶性蛋白質と難溶性高分子物質を添加して共粉砕することを特徴とする医薬品の処理方法。
- (vi) 可溶性蛋白質がゼラチン、リゾチームあるいはアルブミンである特許請求の範囲第5項に記載の医薬品の処理方法。

④ 難水性高分子物質がポリビニルピロリドンあるいはメチルセルロースである特許請求の範囲第5項に記載の医薬品の処理方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は可溶性蛋白質を用い、難溶性薬物の溶出速度を改善向上させることにより、その薬物の吸収改善、 bioavailability (生物学利用能) の改善を行なう処理方法に係り、さらには、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、坐剤、シロップ剤等の創剤の溶出速度を向上させ、 bioavailability を改善した創剤の製造方法に関するものである。

今までより、医薬品の消化管における吸収は、創剤により大きく影響される場合が多い。実際には医薬品を投与した場合、薬効発現の程度あるいは薬効発現開始時間が吸収によって支配されるのは、その医薬品の溶解性による場合が極めて多い。このような例は、各種の難溶性薬物、すなわち溶解性による血中濃度の高まり

が成長過程の伴進障害になり得るような薬物についても、その崩壊性を改善することにより吸収に大きな差ができることがみられる。そのためには、難溶性薬物の崩壊性を改善する手段、すなわち崩壊速度を増加せしめるために、結晶粒子を微細化したり、あるいは崩壊しやすい水溶性の粉の形に轉換する方法がとられているが、これらの方では崩壊速度の増加に懸念があり、充分なものではなかった。

最近に至り、難溶性薬物の溶解度を増加せしめるために β -1,4-グルカン（以下、結晶セルロースという）と共に供給し、非晶化することにより溶解度を増加せしめる例もなされている（希望昭51-32719）。

本発明者は、難溶性薬物の溶解速度を増加させるべく種々検討した結果、可溶性蛋白質を用い共發酵することにより溶解速度に著しい増加効果がみられるとともに、生物学的利用能を改善することを見出し本発明を完成させた。

その詳細を述べれば、難溶性薬物として知ら

れる抗てんかん薬であるフェニトインを例とすれば、その1重量部に対し各種の物質を9重量部添加し、共沸許を行ない、再られた共沸溶液の溶解速度を測定した。各種添加物質としては、可溶性蛋白質としてゼラチン、リゾチーム、アルブミン、脱脂奶粉を選択し、他に同様の効果を発揮する可能性もある物質としてロウゼルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、サイクロデキストリン、デキストリン、トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン、ポリエナレン、グリコール、マンニトール、シロ糖、瓈エヌヌアル、石炭酸、タエン酸、フルーバ、尿素、グリシン等を用いた共沸物質の溶解速度の比較検討を行なった。

その結果、フェニトイソイ单糖の粉砕物に比べ、セラチン、リゾチーム、アルブミン、結晶セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、サイクロロギアストリン、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールとの

フェニトイイン単独粉末
NC比しセラチンとフェニトイインの共粉物が著しく速效であることが認知される。

このような溶解速度の増加現象はフェニトイソムのみならず、他の難溶性薬物においても同様であり、例えば他の難溶性薬物としてはスルフィソキサザール¹、フェナセチン²、アミノビリソ³、エノカルボルビタール⁴、バルビタール⁵、セコバルビタール⁶、ダリセオフロムリン⁷、クロラムフェニコール⁸、ブレドニゾロン等の薬物が挙げられ、いずれも可溶性蛋白質との共被許物がフェニトイソムの共被許物と同様に溶解速度を向上させることが判明した。さらに、新規抗炎鎮痛剤として結果が報告される3-メチル-5-[4-(1-オキソ-2-イソイソドリニル)フェニル]-ビスピル酸アミドにおいても同様に可溶性蛋白質との共被許物にすることにより溶解速度の著しい改善が認められた。

次に、難溶性薬物の溶解速度の向上は、薬物の吸収、生物学的利用能を改善することは知ら

共沸剤は、フェニトイソの溶解度を増加することが認められたが、とりわけセラチン、リゾチーム、アルブミン等の可溶性蛋白質に着しい溶解度の増加する効果が認められることが判明した。

その具体例として、フェニトイインおよび可溶性蛋白質の一つであるゼラチンとの共浴液による溶解速度の変化を図示した第1図および第2図をもって説明する。(イ)はフェニトイイン単成分供試物の日本薬局方第2版(昭和7.5)および第1版(昭和1.2)に対する溶解速度曲線であり、(ロ)は従来より知られている結晶セルロース9重量部とフェニトイイン1重量部の共浴供試物。(ハ)は本発明のゼラチン9重量部とフェニトイイン1重量部の共浴供試物(ゼラチンの精製方法の違いによりA、Bの2種類が存在する)、さらには(ニ)はゼラチン4重量部とフェニトイイン1重量部との共浴供試物のそれぞれの溶解速度曲線である。その通り明らかな如く、第1版および第2版日本局方のフェニトイインの溶解速度は、

れているが、本発明の難溶性薬物と可溶性蛋白質との共粉砕物においても吸収および生物学的利用能の改善が認められることを確認した。すなわち、難溶性薬物としてのフェニトイン单独、可溶性蛋白質としてのゼラチンと 1 重量部 : 9 重量部、1 重量部 : 4 重量部の共粉砕物 2 種類、さらに結晶セルロースとの 1 重量部 : 9 重量部の共粉砕物の計 4 種類の被体を用い、大に経口投与後フェニトインの血清中の濃度を測定した。その結果を第 6 図に示した。図から明らかな如く、共粉砕物の投与後の吸収速度は、フェニトイン単独に比し著しく増大し、なかでもゼラチンとの共粉砕物が最も良好な結果を示している。また、最高血中濃度値に達する時間も良好なもので、生体内においてすみやかに効果の発現が期待される。このゼラチンとの共粉砕物は、従来知られていた結晶セルロースとの共粉砕物に比較し、血中濃度値において約 2 倍程度の値を示しており、本発明方法により得られる共粉砕物の効果は明らかに優れたものといえる。

本発明でいう可溶性蛋白質とは、水溶性蛋白質と同義であり、そのような蛋白質ならば任意に使用し得るが、とりわけゼラチン、リゾチーム、アルブミン、カゼイン、脱脂粉乳等の蛋白質が好ましい。ここでいうゼラチンとは、動物の骨、皮膚、じん帯または腱またはアルカリ処理して得られる原コラーゲンを水で加熱抽出して製したものであり、医薬品の製剤材料として許容できるものであればいずれのものでもよい。なお本明細書においては、ゼラチンの処理手段の相違により、アルカリ処理したものとゼラチント、酸処理したものをゼラチントとしてある。また、リゾチーム、アルブミンは卵白由來のものが良く知られ、リゾチームに関してはその塩の形すなわち塩化リゾチームとして用いることもできる。さらに食品として利用され

る難溶性蛋白質を含有する、例えば脱脂粉乳等は試験剤としても好ましい。

本発明で用いられる難溶性薬物と可溶性蛋白質との混合比率の変化にともなう溶解速度の差については以下の通りである。すなわち、可溶性蛋白質としてゼラチン、難溶性薬物としてフェニトインを用い、フェニトインの含量を 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 7.5 % になるように調整して共粉砕処理を行なったところ、表 1 の結果を得た。

表 1 各種混合比率による溶解速度の変化

混合比	フェニトイン(%)	5	10	20	30	40	50	7.5	100
	ゼラチン(%)	95	90	80	70	60	50	25	0
	フェニトイン含量(%)	5	10	20	30	40	50	75	100
溶解時間	7.5 分	97	96	31	20	19	12	4	1
	15 分	97	98	38	29	24	18	7	4
	30 分	99	99	52	35	31	21	14	6
	50 分	100	100	54	39	35	26	23	22
	90 分	100	100	58	43	38	31	30	28
	120 分	100	100	61	47	40	37	35	34

溶解量 (%)

その結果より明らかに、フェニトインの含量が 5 % と 10 % までの溶解速度には殆んど差はない、明らかにフェニトインの单独粉砕物に比べて著しく高い溶解度を示した。フェニトインの含量が 10 % より多いものについては、ゼラチンとの共粉砕効果が減少していく傾向が観察されたが、フェニトイン単独粉砕物に比べて高い溶解速度を示した。同様のことが他の可溶性蛋白質についても観察され、塩化リゾチームとの結果は表 2 の如くである。

表 2 各種混合比率による溶解速度変化

混合比	フェニトイン(%)	5	10	20	30	40	50	75	100
	塩化リゾチーム(%)	95	90	80	70	60	50	25	0
	フェニトイン含量(%)	5	10	20	30	40	50	75	100
溶解時間	7.5 分	100	100	78	65	54	50	31	1
	1.5 分	100	100	85	72	59	53	35	4
	3.0 分	100	100	91	78	63	57	37	6
	6.0 分	100	100	95	81	65	61	38	22
	9.0 分	100	100	93	82	67	62	38	28
	12.0 分	100	100	95	84	68	62	39	34

溶解量 (%)

さらに他の難溶性薬物として新規両表面薬剤として効果が期待される3-メチル-3-[4-(1-オキソ-2-イソイントリニル)フェニル]ビルビン酸アミド(以下MIPと略記する)に対する可溶性蛋白質としてのゼラチンの混合比における溶解速度は表3のようになる。

表3 各種混合比率による溶解速度変化

混合比	MIP (%)	5	10	20	30	40	50	75	100
ゼラチン (%)	95	90	80	70	60	50	25	0	
MIP 含量 (%)	5	10	20	30	40	50	75	100	
溶解時間	7.5分	49	48	8	7	5	4	2	0.6
	1.5分	52	50	11	10	7	6	3	0.8
	3.0分	50	45	14	12	9	8	5	1.0
	6.0分	48	44	16	15	12	11	7	1.2
	9.0分	46	42	17	16	14	13	9	2.0
	12.0分	43	40	19	17	15	14	10	2.6

溶解量 (%)

以上表1~3の結果からみれば、可溶性蛋白質との共粉体により溶解速度を促進する場合は、実質上共粉体される薬物と可溶性蛋白質との比には限定すべき範囲は存在しない。要は前

溶解度の促進効果をどの程度にするかによって、混合比率を適宜選択し得ることになる。

可溶性蛋白質との共粉体物においては、単独粉体物と異なり粉体により粒子の微細化された薬物粉体が、可溶性蛋白質との相互作用により、薬物粉体の再凝聚が阻害され、微細化・非晶化が促進されるためと推察される。この点に因し、ゼラチンとフェニトイン・MIPそれぞれの共粉体物において、フェニトイン・MIPの含量が10%以下のものについてはX線回折によって非晶化が確認され、あわせて溶解速度も著しく促進されている。この共粉体物においては示差走査熱量計の測定ですでにフェニトインあるいはMIP固有の吸解度吸熱ピークが消失している事実を考えれば、単に混合した物質と共に粉体した処理物の問題は物理化学上明確な差異があり、溶解速度上に影響を与えるものといえる。ただ、フェニトインの含量が増加すると溶解速度にそれはどの期待効果が認められなかつたのは、可溶性蛋白質の薬物に対する良

着能力が不足するものと思われる。

本発明者はさらに難溶性薬物の溶解速度の低い可溶性蛋白質の添加領域において、親水性高分子物質を添加し、共粉体することにより溶解速度が促進することを見出した。たとえば、フェニトインの含量を20%とし、ゼラチンとポリビニルビロリドンを等量添加し共粉体を行なったところ、フェニトインの含量が20%でゼラチンのみを添加し共粉体した物よりも著しく溶解速度が増加した。

また、フェニトインの含量を20%とし、ゼラチンとメチルセルロースを等量添加し共粉体した物においても、フェニトイン-ゼラチン-ポリビニルビロリドンの共粉体物と同様な結果を得た。

第3図をもって説明すると、(イ)はフェニトイン1重量部とゼラチン4重量部の共粉体物、(ロ)はフェニトイン1重量部とゼラチン2重量部とポリビニルビロリドン2重量部の共粉体物、(ハ)はフェニトイン1重量部とゼラチン2重量

部とメチルセルロース2重量部の共粉体物のそれぞれの溶解速度曲線である。いずれもフェニトインの含量が20%であるが、ゼラチンに更に親水性高分子物質であるポリビニルビロリドンあるいはメチルセルロースを添加して共粉体することにより、フェニトイン-ゼラチン共粉体物に比較し更に溶解速度が増すことが明らかになっている。同様のことはゼラチンに限らず、他の可溶性蛋白質たるリゾチーム・アルブミンにおいても同様された。

以上より、難溶性薬物の配合量が比較的多い領域、特に限定されないが例えば難溶性薬物が20%の場合、可溶性蛋白質との共粉体よりも、更に親水性高分子物質を添加し共粉体したものの方が溶解速度の促進がはかるれる。從って、難溶性薬物の溶解速度(規定時間内の溶解量)が同一の緩衝液、すなわち酸剤、緩酸剤、カプセル剤、酸化剤、緩和剤、シロップ剤、坐剤、軟膏剤、バッファ剤、リニメント剤、バスター剤、トローチ剤等を製造するにあたって、可溶性蛋白質

との共存物よりも更に親水性高分子物質を添加した共存物の方が添加量が少なくてすみ有利な場合もある。すなわち、難溶性薬物の血中濃度を高めるばかりでなく、生物学的利用能も上昇させ、患者の服用時ならびに服用後の負担が軽減され、エネルギー的にも経済的であるなど予期し得ない効果が得られる。ここでいう親水性高分子物質とは、メチルセルロース、ドロキシプロリセルロース、ポリビニルピロリドン等が挙げられ、その添加量は可溶性蛋白質に対し特に限界はない。

■ ■ ■ 薬は量を減らして溶解速度の改善が得られる量であれば良い。

上述した可溶性蛋白質と難溶性薬物との共存物は、適当な賦形剤、基剤、崩壊剤、結合剤あるいは崩壊剤を添加混合すれば、通常の方法により散剤、細粒剤、カプセル剤、顆粒剤、緩和剤、トローチ剤、シロップ剤、坐剤、軟膏剤、パック剤、リニメント剤、バスマント等に応用することができる。

900mgをとり、自動乳栓（日陶科学製）を用いて6時間共存を行なった。X線回収の結果からフェニトインの結晶性のピークを示さなかつた。第8図にフェニトインとゼラチンの混合物の共存物質（a）と共存物質（b）のX線回収の測定結果を示した。

X線回収測定条件および装置

Target : Cu, Filter : Graphite
Voltage : 30KV, Current : 45mA

理学電機X線回収装置

ガイガーフレックス RADAMA型

共存物質の溶解度測定は以下のようにして行なった。

内容量1000mlのビーカに試験管として日本薬局方第一種および第二種を500ml入れ、37±1°Cで保った状態で共存物質250mgを投入し、一定回転（150rpm）で攪拌しつつ一定時間毎にサンプリングを行ない、メンブランフィルター（富士写真フィルム製、0.2μ）でろ過した。ろ液よりフェニトインをクロロホ

ン酸鈉57- 26615(5)
本発明の共存物質の有効性を、従来の結晶セルロースとの共存物質に比較されれば、結晶セルロースは水に対し不溶性であるためシロップ剤・トローチ剤等に向きであるが、本発明の共存物質は可溶性蛋白質を用いることによりこれらの製剤にも充分応用し得る利点がある。更に、内用剤の場合であっても、崩壊剤からの吸収を考えた場合、共存物質全体が水に溶解した方が有効であると考えられ、かつ可溶性蛋白質は体内消化酵素によつても溶解が促進され、よりすみやかな薬物の排出が期待し得る等を有する。

本発明でいう機械的粉碎は、ボールミル、ハンマーミル、振動ミル、らいかい機、自動乳栓および他の形式の粉碎あるいは摩擦機を用いて能式あるいは機式共存物質することができる。

以下に実施例をもつて本発明を説明する。

実施例 1

抗テンカン薬のフェニトイン（日本薬局方規格品）100mgとゼラチン（官能化学製）

ルム抽出し、ガスクロマトグラフィー（島津ガスクロマトグラフ4B型）により定量した。測定条件は以下のとおり。

カラム：3% OV-17 on Chromosorb

W, AW-DMCS

カラム温度：110~230°C,

昇温分析（10°C/min）

検出器温度：250°C

検出器：アルカリ炎イオン化検出器

キャリガス：窒素4.0 ml/min

H₂流量：2.2 ml/min

air流量：4.0 ml/min

その結果を第1図および第2図に示した。

また、フェニトインと結晶セルロース（1:9）の共存物質も同条件で製造し、その溶解度も同様に測定し示した。

実施例 2

フェニトイン（実施例1と同じもの）200mg、ゼラチン（実施例1と同じもの）400mg

およびボリビニルビロドン (Badrische Aui Lin and Soda-Fabrik AG製, K-9.0) 4.00%を自動乳鉢を用いて時間共粉砕を行なった。この共粉砕物について溶解速度測定を実施例1と同様な方法で行ないその結果を第3図に示した。

あわせてフェニトイイン-ゼラチン (1:4) の共粉砕物についても結果を示した。

実施例3

フェニトイイン (実施例1と同じもの) 2.00%、ゼラチン (実施例1と同じもの) 4.00% およびメチセルロース (信越化学製メトロースM400) 4.00%を自動乳鉢を用いて時間共粉砕を行なった。この共粉砕物について溶解速度測定を実施例1と同様な方法で行なった結果を第3図に示す。

実施例4

ナルファ剤であるスルフィソキサゾール (日

本薬局方規格品) 1.00%とゼラチン (実施例1と同じもの) 9.00%を自動乳鉢を用いて時間共粉砕を行なった。示差走査熱量計により測定したところ、スルフィソキサゾール固有の融解温度 (融点) での融解熱はみられず、完全に非晶化した。

示差走査熱量計の測定条件および装置

Temp. Rate : 1.0°C/min

Ramp : 4 mCal/sec

進捗電機製TG-DSC標準型

共粉砕の溶解速度測定は以下の ~~順序~~ ようにして行なった。

内容量5.00mlのピーカを用い、試験管とし精製水2.50mlを入れ、3.7±0.1°Cに保ちながら共粉砕物5.00gを投入し、1.50 rpmで攪拌し、一定時間毎にサンプリングを行ない、メンブランフィルター (実施例1と同じもの) でろ過、ろ液を1.0倍に精製水で希釈し、分光光度計 (日立製124型) を用い260 nmにおける吸光度を測定した。その結果を第4図に示

す。

なお、スルフィソキサゾール-結晶セルロース (1:9) 共粉砕物、スルフィソキサゾール単独粉砕物のそれぞれの溶解速度を合せて表示する。

実施例5

3-メチル-3-[4-(1-オキソ-2-イソイソブリニル)フェニル]ビルビン酸アミド (以下MIPと記す、出願人合成品) 1.00%とゼラチン (実施例1と同じもの) 9.00%を自動乳鉢を用いて時間共粉砕を行なった。この共粉砕物については、X線回折の結果、結晶性のピークはみられなかった。第5図にその結果を示す。このものの溶解速度測定は以下のようにして行なった。

内容量1.000mlのピーカに日本薬局方第2版5.00mlを入れ、3.7±0.5°Cに保ち上記共粉砕物を投入し、一定速度 (1.50 rpm) にて攪拌を行ない、一定時間毎にサンプリングを行

なった。サンプリング後はメンブランフィルター (実施例1と同じもの) を用いろ過し、ろ液をクロロホルム抽出し、分光光度計 (日立製124型) を用い274 nmにおける吸光度を測定した。その結果を第5図に示す。

あわせてMIP単独粉砕物の溶解速度を示す。

実施例6

フェニトイイン (実施例1と同じもの) 1.00%と塩化リゾチーム (長瀬薬業製) 9.00%を自動乳鉢を用いて時間共粉砕を行なった。この共粉砕物については、X線回折の結果、結晶性のピークを示さなかった。また、溶解速度測定は実施例1と同様の方法で行ない、第5図の結果を得た。

実施例7

MIP (実施例5と同じもの) 1.00%と塩化リゾチーム (実施例6と同じもの) 9.00%

を自動乳鉢を用いて1時間共粉砕を行なった。このものについては各種複合物の結果、非晶化が進行しており、その溶解度測定は実験例5と同様に行ない第5図の結果を得た。

次に上記実験例で得られた共粉砕物の血中濃度測定を記す。

投与前一夜絶食させたビーグル犬に、体重を当りフェニトイン1.5%になるよう共粉砕物あるいは単独粉砕物をオブラーートに包み、経口投与した。投与後一定時間毎に採血し、直角1.0 mlについてflash-heater methylationを用いたガスクロマトグラフィー法で算いフェニトインの未変化体の定量を行なった。なお、検出器にはアルカリ炎イオン化検出器を使用した。なお測定条件は実験例1の測定条件と同じである。その結果を第6図に示す。

同様の血中濃度測定を、ビーグル犬を用いてM.I.P.の共粉砕物について行ない、第7図の結果を得た。

4. 図面の簡単な説明

第1図～第5図は各共粉砕物の溶解度測定の結果を式化したものであり、第6図～第7図は共粉砕物の血中濃度の結果である。

また、第8図～第9図はX線回折図を表わす。

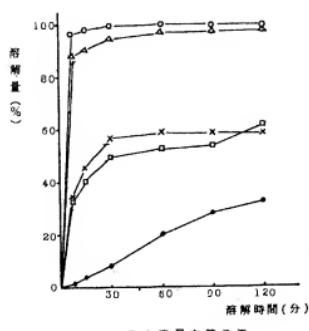
特許出願人

グレラン薬業株式会社

代理人

弁護士 草間 政

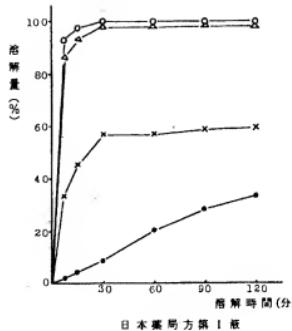
第1図



日本薬局方第Ⅱ版

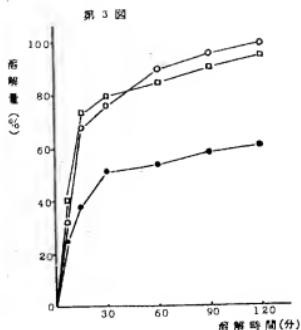
- (1) -●- フェニトイン単独粉砕物
- (2) -□- フェニトイン:結晶セロロース=1:9
- (3) -▲- フェニトイン:ゼラチンB=1:9
- (4) -◆- フェニトイン:ゼラチンA=1:9
- (5) -○- フェニトイン:ゼラチンB=1:4

第2図

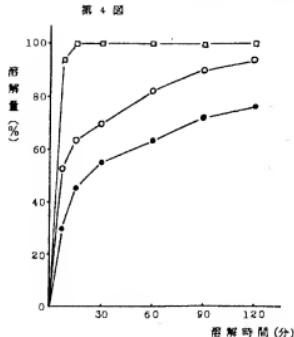


日本薬局方第Ⅰ版

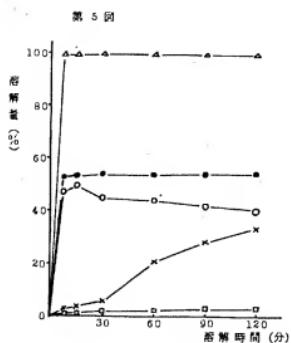
- (1) -●- フェニトイン単独粉砕物
- (2) -□- フェニトイン:結晶セロロース=1:9
- (3) -▲- フェニトイン:ゼラチンB=1:9
- (4) -◆- フェニトイン:ゼラチンA=1:9



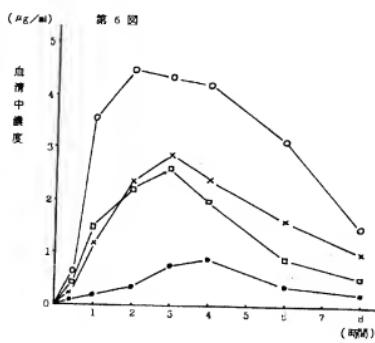
(1) -●- フェニトイイン:ゼラチン=1:4
 (2) -□- フェニトイイン:ゼラチン:ポリビニルビロドン=1:2:2
 (3) -△- フェニトイイン:ゼラチン:メチルセルロース=1:2:2
 (4) -■- フェニトイイン:ゼラチン=1:9



(1) -□- スルフィソキサゾール単独粉砕
 (2) -●- スルフィソキサゾール:結晶セルロース=1:9
 (3) -△- スルフィソキサゾール:ゼラチン=1:9



(1) -△- MIP:ゼラチン=1:9
 (2) -●- MIP:塩化リゾチーム=1:9
 (3) -□- MIP単独粉砕
 (4) -■- フェニトイイン:塩化リゾチーム=1:9
 (5) -＊- フェニトイイン単独粉砕



(1) -□- フェニトイイン:ゼラチンB=1:9
 (2) -△- フェニトイイン:結晶セルロース=1:9
 (3) -●- フェニトイイン:ゼラチンB=1:4
 (4) -＊- フェニトイイン単独粉砕
 (5) -□- フェニトイイン:ゼラチンB=1:9
 (6) -●- フェニトイイン単独粉砕

